

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. L. Demling

Über die Häufigkeit und Bedeutung des Pilzbefalls von exulzerierenden Prozessen des Magens

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Thomas Schörner
aus Bayreuth

1903

1983 № 3 55

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. L. Demling

Über die Häufigkeit und Bedeutung des Pilzbefalls von exulzerierenden Prozessen des Magens

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Thomas Schörner
aus Bayreuth

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. W. Rösch

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 19.09.1983

Gliederung

I. Einleitung

II. Material und Methoden

III. Ergebnisse

1. Biopsiepräparate

2. Magensaftausstriche und Biopsie-Quetschpräparate

3. Pilzpositive Fälle aus dem Pathologischen
Institut der Universität

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Schon seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts diskutieren Kliniker und Pathologen über einen möglichen Zusammenhang zwischen Pilzinfektionen und peptischen Geschwüren. In den siebziger Jahren des 19. Jahrhunderts vertrat Böttcher die Theorie der mykotischen Entstehung von Magen- und Duodenalgeschwüren (30). Askanazy, der Anfang der zwanziger Jahre dieses Jahrhunderts über ein über- raschend häufiges Vorkommen von Soorelementen in allen Stadien der Ulkuserkrankung berichtete (1), löste damit eine heftige Diskussion um den Einfluß der Soorbesiedlung auf die Entstehung des chronischen Magengeschwürs aus. Erneut in den Mittelpunkt des Interesses gerieten gastro- intestinale Pilzinfektionen, als in den fünfziger Jahren eine Häufigkeitszunahme von sogenannten sekundären Mykosen beobachtet wurde, die man mit dem Aufkommen der modernen Therapeutika, wie Antibiotika, Kortikosteroide, Immun- suppressiva und Zytostatika, in Verbindung brachte (3, 28). Während frühere Untersuchungen auf die Auswertung von Autopsie- und Operationsmaterial angewiesen waren, können die neueren Untersuchungen - infolge der Ent- wicklung der modernen Gastroskopie - auf die Beurteilung von bioptisch gewonnenen Gewebspartikeln zurückgreifen.

II. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit, die sich ebenfalls auf Biopsiematerial stützt, sollte einen Beitrag zu der Frage leisten, wie häufig Pilze in exulzerierenden Prozessen des Magens anzutreffen sind und wie dieses Pilzvorkommen zu bewerten ist.

Zu diesem Zweck wurden Gewebeproben, die im Laufe des Jahres 1979 an der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen mittels endoskopischer Zangenbiopsie gezielt aus benignen und malignen Geschwüren entnommen worden waren, histologisch untersucht. Es fanden nur solche Fälle Eingang in die Untersuchung, bei denen histologisch-mikroskopisch ein peptisches Ulcus ventriculi oder ein exulzerierendes Magen-Neoplasma nachgewiesen werden konnte. Oberflächliche Schleimhauterosionen, Gastritiden sowie Fälle, bei denen das Ulkus durch die Biopsie nicht getroffen worden war, wurden nicht berücksichtigt. Bei allen exulzerierenden Prozessen hatte sich vorher endoskopisch-makroskopisch kein Anhaltspunkt für einen Pilzbefall ergeben.

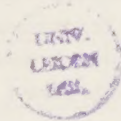
Das Patientenkollektiv umfaßte 56 Männer und 23 Frauen, also insgesamt 79 Personen, von denen 70 ein benignes Ulcus ventriculi und neun ein exulzeriertes Magenkarzinom aufwiesen. Da 15 Personen wiederholt biopsiert worden waren, standen insgesamt 101 Gewebeproben zur Verfügung, die in Form von Paraffinblöcken vorlagen. Von diesen Blöcken wurde je ein Schnitt mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung bzw. mit der Versilberungsreaktion nach Grocott angefärbt und unter dem Mikroskop auf das Vorkommen von Pilzelementen hin durchmustert.

Im Anschluß an diese Untersuchung von Biopsiematerial wurde das Vorhandensein von Pilzelementen im Magensaft anhand von Ausstrichpräparaten überprüft. Da nur wenig Magensaftproben von Magengeschwürs- und Karzinomträgern

zur Verfügung standen, wurden auch Magenerosionen sowie Duodenalulzera und -erosionen in die Untersuchung aufgenommen. Insgesamt wurden je neun Magensäfte von Patienten mit Läsionen der Magenschleimhaut bzw. Läsionen des Duodenums untersucht. Als Vergleichsgruppe dienten Magensaftproben von elf Nicht-Ulkusträgern. Die Proben stammten von Patienten, bei denen entweder eine Pankreatitis, teilweise vergesellschaftet mit einem Diabetes mellitus, oder ein Colon spasticum diagnostiziert worden war.

Die Magensaftproben, die zumeist im Rahmen einer Magen-sekretionsanalyse durch Sondierung gewonnen worden waren, wurden innerhalb weniger Stunden nach der Entnahme verarbeitet. Das durch Zentrifugation erhaltene Sediment wurde jeweils auf einem Objektträger ausgestrichen, anschließend nach Gram gefärbt und unter dem Ölimmersionsmikroskop auf das Vorkommen von Sproßzellen und Pilzfäden durchgesehen.

In acht Fällen von Ulzera und Erosionen sowie zwei Magenkarzinomen konnten auch Biopsie-Quetschpräparate ausgewertet werden. Die zwischen zwei Objektträgern zerquetschten Gewebspartikel wurden ebenfalls nach Gram angefärbt und mikroskopisch untersucht.



III. Ergebnisse

1. Biopsiepräparate

Die mikroskopische Untersuchung der nach Grocott und HE gefärbten Schnittpräparate ergab nur in einem einzigen Fall das Vorkommen von einzelnen Hyphenbruchstücken in der Biopsie. In einem weiteren Fall konnte eine einzelne Sproßpilzzelle gefunden werden, in vier Fällen waren ovaläre sproßpilzähnliche Gebilde nicht mit Sicherheit als Pilzellen zu identifizieren.

Die Pilze bzw. pilzähnlichen Elemente blieben auf die Zone der fibrinoiden Nekrose beschränkt, während das Granulationsgewebe durchwegs frei war.

Hervorzuheben ist, daß es sich bei den beiden Fällen, in denen Hyphenbruchstücke bzw. eine Sproßpilzzelle gefunden wurden, jeweils um ein exulzeriertes Magenkarzinom handelte. Auch einer der vier fraglich positiven Fälle stellte ein malignes Ulkus dar.

2. Magensaftausstriche und Biopsie-Quetschpräparate

Bei der Beurteilung der Magensaftausstriche und Biopsie-Quetschpräparate wurde darauf verzichtet, zwischen massenhaftem und spärlichem Pilzvorkommen zu unterscheiden, da die Herstellungsmethode der Präparate keinen sicheren Rückschluß auf die tatsächlichen Verhältnisse im Magensaft zuließ.

Von acht Magensaftproben bei Magenläsionen wiesen sechs Pilzelemente (Sproßzellen und/oder Pilzfäden) auf, zwei waren pilzfrei. In vier von neun Magensaftproben bei Duodenalläsionen kamen Pilzelemente vor, während fünf pilzfrei waren. Die Vergleichsgruppe zeigte bei sechs von elf Magensaftproben einen Pilzbefall, fünf waren negativ. In sämtlichen Magensäften war zudem in unterschiedlichem Ausmaß grampositive und gramnegative bakterielle Mischflora vertreten.

Im Gegensatz zu dem doch recht häufigen Pilzvorkommen im

Magensaft konnte bei keinem einzigen Biopsie-Quetschpräparat ein Pilzbefall festgestellt werden. Auch der Bakterienbefall lag deutlich niedriger: nur in vier der insgesamt zehn Quetschpräparate war eine Mischflora zu finden.

Bei drei Patienten mit Ulcus ventriculi und einem Patienten mit Ulcus duodeni konnte der direkte Vergleich zwischen Magensaft und Biopsie-Quetschpräparat durchgeführt werden. Den durchwegs pilzfreen Biopsien standen in allen vier Fällen Magensäfte, in denen Pilzelemente gefunden wurden, gegenüber.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1: Ergebnisse

n = Anzahl der untersuchten Gewebs- bzw. Magensaftproben

x = Anzahl der Proben, in denen Pilzelemente gefunden wurden

a) Biopsiematerial

	n	x
Ulcus ventriculi	90	0
Karzinom	11	2

b) Magensaftproben

	n	x
Magenläsionen	8	6
Duodenalläsionen	9	4
Magenkarzinom	1	1
Vergleichsgruppe	11	6

c) Biopsie-Quetschpräparate

	n	x
Magenläsionen	7	0
Duodenalläsionen	1	0
Magenkarzinom	2	0

3. Pilzpositive Fälle aus dem Pathologischen Institut der Universität

In Ergänzung zu den bisher aufgeführten Untersuchungen wurden die Krankenblätter von vier Patienten, bei denen im Pathologischen Institut der Universität Erlangen Pilze in dem aus Ulzera entnommenen Biopsiematerial festgestellt worden waren, in Bezug auf das Vorliegen von prädisponierenden Faktoren sowie Komplikationen durchgesehen.

Im ersten Fall handelte es sich um einen 51-jährigen Mann, der wegen eines perforierten intrapylorischen Ulkus stationär aufgenommen worden war. Der Patient litt seit seinem 17. Lebensjahr unter rezidivierenden Magengeschwüren. Das bei der Operation entnommene Ulkusgrund-Material zeigte eine reichliche Besiedlung des fibrinoiden Nekrose-saums mit Sporen und Hyphen von *Candida albicans*. Außer einer erheblichen Kachexie konnten bei diesem Patienten keine für eine Mykose prädisponierenden Krankheiten (29) nachgewiesen werden; der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Bei einem anderen, 59-jährigen Mann fand man *Candida albicans* im Zelldetritus des Ulkusgrunds eines im Korpusbereich gelegenen *Ulcus ventriculi*. Seit zwölf Jahren war bei dem sich in reduziertem Allgemeinzustand befindlichen Patienten eine Leberzirrhose bekannt, der Patient hatte sich wiederholt einer Ösophagusvarizen-Sklerosierung unterziehen müssen. Ein latenter Diabetes mellitus war noch nicht in ein behandlungsbedürftiges Stadium übergegangen.

Bei einer dritten, 41 Jahre alten Patientin war vor einem halben Jahr wegen eines Pankreas-Neoplasmas eine Fortner'sche Operation durchgeführt worden. Inzwischen waren Eiweißmangelödeme aufgrund multipler, schnellwachsender Lebermetastasen sowie Ulzera im Anastomosenbereich aufgetreten. Drei Wochen nach einer Biopsie aus diesen Ulzerationen, die massenhaft Pilze im Bereich der peptischen Nekrose ergab, starb die Patientin im hämorrhagischen Schock.

Die letzte, 77-jährige Patientin litt an einem chronischen, schlecht heilenden Ulcus ventriculi, dessen Grund diffus mit Sporen und Hyphen von *Candida albicans* durchsetzt war, wie eine Biopsie offenbart hatte. An prädisponierenden Faktoren sind eine Kachexie sowie eine Blutungsanämie zu erwähnen. Der Verdacht auf ein Magenkarzinom bei chronischem Ulcus ventriculi konnte nicht vollständig ausgeräumt werden.

IV. Diskussion

Steht die Häufigkeit des Pilznachweises im Ulkus in Zusammenhang mit der Untersuchungsmethode ?

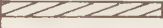
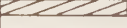
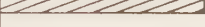
Der geringe Anteil pilzbefallener Ulzera bei der Untersuchung von Gewebeproben steht in auffallendem Gegensatz zu den meisten Angaben in der Literatur (vgl. Tabelle 2). Vergleichbare Ergebnisse wurden lediglich in zwei neueren Arbeiten von Gillespie et al. (14) und Oehlert und Preuss (37) erzielt, in denen ebenfalls anhand von Biopsiematerial die Häufigkeit des Pilzbefalls von Magengeschwüren untersucht wurde. Die Tatsache, daß die divergierenden Ergebnisse zum größten Teil auf histologische Untersuchungen von Autopsie- und Operationsmaterial sowie mykologisch-kulturelle Verfahren zurückgehen, legt die Vermutung nach einem Zusammenhang der Untersuchungsmethode mit der Häufigkeit des Pilzvorkommens nahe.

Mykologisch-kulturelle und histologische Methoden

Eine eindeutige Aussage über den Pilzbefall eines Geschwürs läßt sich nur durch den Nachweis von Pilzen im histologischen Schnitt machen (16). Somit bestehen grundlegende Unterschiede zwischen Biopsie und Operations- bzw. Autopsiepräparat auf der einen und kultureller Methode auf der anderen Seite. Ungeachtet dessen beruhen aber die Ergebnisse von einigen Untersuchungen, vor allem der zwanziger Jahre, ganz oder teilweise auf bakteriologischen Methoden. Högman und Sahlin beschränkten sich darauf, durch Sondierung gewonnene Proben von Magen- und Duodenalsaft zu zentrifugieren und das Sediment kulturell auszuwerten. Auch Schönebeck verwendete Magen- und Duodenalsaft, in einigen Fällen konnte er seine Ergebnisse durch die Auswertung von Abstrichen resezierter Ulzera ergänzen. Cafasso untersuchte Material, das er durch Auskratzen des Geschwürsgrundes erhalten hatte. Merke konnte seine kulturell gewonnenen Ergebnisse nur in der Hälfte der Fälle histologisch überprüfen, während Askanazy, Hartwich und Frank sowie Holmström und Mitarbeiter sowohl Kulturen von Ulkusabstrichen als auch histologische Schnitte derselben Ulzera untersuchten.

Tabelle 2: Literaturangaben über die Häufigkeit pilz-
befallener Ulcera ventriculi

n = Anzahl der untersuchten Ulcera
x = pilzbefallene Ulcera in Prozent

Autoren.	n	x
Askanazy (1)	30	 83
Nissen (36)	32	 21
Frank (10)	38	 77
Lafasso (7)	15	 60
Kirch u. Stahnke (24)	23	 22
Hartwich (15)	13	 85
Merke (30)	16	 75
Högman u. Sahlin (17)	24	 63
Straub u. Schornagel (45)	156	 30
Holmström et al. (19)	12	 50
Schönebeck (43)	35	 79
Deicke u. Gemeinhardt (8)	16000	 80
Michalek (31)	60	 39
Katzenstein u. Maksem (22)	72	 33
Gillespie et al. (14)	4000	0,3
Oehlert u. Preuss (37)	1576	 4,69

Wenn man diese parallel laufenden mykologischen und histologischen Untersuchungen betrachtet, so fällt auf, daß, außer bei Holmström, der übereinstimmende Ergebnisse erhielt, die Ergebnisse der beiden Methoden mehr oder weniger stark voneinander abweichen.

Bei Merke waren in einem von sechs kulturell positiven Fällen im histologischen Schnitt keine Pilze zu finden, von Hartwachs elf positiven Fällen wiesen zwei histologisch keine Pilze auf. Frank gelang nur in elf seiner 19 bakteriologisch positiven Ulzera der mikroskopische Nachweis von Pilzen, allerdings waren umgekehrt auch zehn der 21 histologisch positiven Fälle bakteriologisch negativ. Insgesamt erhielt er von 38 Fällen 29 positive, was den hohen Prozentsatz von 77 % ergibt.

Askanazy führt an, "daß die Befunde sich in der Regel deckten, daß es aber auch seltener vorkam, daß die Kultur ein positives, die histologische Suche im Ulcus ein negatives Ergebnis lieferte, aber auch das Umgekehrte eingetroffen ist." Er räumt ein, daß die Zahl der positiven Befunde "größer wird, wenn man die Kulturmethode in den Bereich der Studien zieht" (1). Dafür sprechen auch die Ergebnisse von Nissen und Kirch u. Stahnke, die, ebenfalls in den zwanziger Jahren, nur histologische Untersuchungen von Ulzera vornahmen. Bei ihnen lag der Pilzbefall mit 21 bzw. 22 Prozent wesentlich niedriger als bei den oben erwähnten Arbeiten, wo er sich zwischen 60 und 85 Prozent bewegt.

"Vergleichende Untersuchungen bei Tierinfektionen haben gezeigt, daß ... der kulturelle Pilznachweis häufiger positiv war als der histologische" (12).

Worauf sind nun diese Abweichungen zwischen kultureller und histologischer Methode zurückzuführen ?

Hornstein, der in vergleichbarer Weise die Häufigkeit des Pilzbefalls bei oralen Leukoplakien und Mundhöhlenkarzinomen untersuchte (20), erklärt die hier ebenfalls auftretende Diskrepanz zwischen beiden Methoden damit, daß

"Pilzelemente meist nur dann im histologischen Schnitt nachweisbar sind, wenn sie in die oberen Epithelschichten eindringen, während in der Kultur auch die Pilzflora des Speichelfilms erfaßt wird".

Entsprechend muß angenommen werden, daß bei Ulkusabstrichen bzw. Auskratzen des Geschwürsgrundes die Pilzflora des Magensaftes das Bild verfälscht, zumal nach mikroskopischen Untersuchungen die auch bei Gesunden bis zu 80 Prozent im Magensaft "vorkommenden Mikroorganismen im Schleim eingebettet liegen" (4), also bevorzugt erfaßt werden. Dies gilt natürlich in verstärktem Maße für die Untersuchung von Magensaft (Högman und Sahlin, Schönebeck), wo zudem bei der Sondierung eine Kontamination durch die Mundhöhlenflora eintreten kann (16, 19, 43).

Das häufigere Vorkommen von Pilzen im freien Magensaft veranschaulichen auch die Ergebnisse der Untersuchung von Magensaft und Biopsie-Quetschpräparaten in der vorliegenden Arbeit. Während die Magensäfte von Patienten mit gastrischen und duodenalen Läsionen in etwa der Hälfte bis zu zwei Dritteln der Fälle Pilzelemente enthielten, konnte bei keinem der zugehörigen Biopsiepartikel ein Pilzbefall nachgewiesen werden.

In dieselbe Richtung deutet die Arbeit von Schönebeck (43), der in 14 seiner 35 Fälle mit Ulcus ventriculi auch Abstriche der im Zuge einer partiellen Magenresektion freigelegten Ulzera kulturell untersuchen konnte. Dabei verringerte sich der prozentuale Anteil der pilzpositiven Fälle von 79 % (bei durch Sondierung gewonnenem Magensaft) auf 57 % (bei Ulkusabstrichen).

Insgesamt gesehen scheinen die auf mykologischem Wege erhaltenen Ergebnisse nicht den tatsächlichen Pilzbefall wiederzugeben; sie dürften etwas zu hoch angesetzt sein.

Biopsiematerial und Operations- bzw. Sektionspräparate

Innerhalb der Gruppe der histologisch untersuchten Ulzera heben sich vor allem die durch die Auswertung von Biopsiematerial erhaltenen Ergebnisse (14, 31, 37) von den durch Untersuchung von Operations- und Sektionspräparaten erhaltenen ab.

Zum einen wird diese Tatsache auf technische Besonderheiten des Biopsieverfahrens zurückzuführen sein. Bei im ganzen entfernten Geschwüren erhöht sich durch die Möglichkeit, histologische Schnitte durch alle Ulkusanteile zu legen, die Wahrscheinlichkeit, Pilzelemente zu entdecken, während bei den stichprobenartig entnommenen Biopsiepartikeln der Zufall noch eine gewisse Rolle spielt. Gillespie, der nur in zwölf von 4000 Biopsien einen Pilzbefall sah, weist darauf hin, daß "unter direkter Sicht vorgenommene endoskopische Biopsien in den meisten Fällen auf die Schleimhaut beschränkt bleiben und eine tiefere Gewebsinvasion verborgen bleiben kann" (14).

Zum anderen handelt es sich bei den Untersuchungen an Biopsiematerial meist um Patienten in besserem Allgemeinzustand, die außer an ihrem Magengeschwür an keiner weiteren Krankheit leiden. In der vorliegenden Arbeit betrug der Prozentsatz von Patienten mit einer prädisponierenden Grundkrankheit nur 20 %. Die Aufschlüsselung der Patienten hinsichtlich prädisponierender Faktoren für eine Candida-Mykose (29) ergab folgendes:

Von den 70 Patienten mit einem gutartigen Magengeschwür wiesen acht Patienten einen klinisch manifesten Diabetes mellitus auf, zwei Patienten hatten sich in der Vergangenheit einer Magenoperation unterzogen. Drei Patienten litten an einem malignen Tumor, ein weiterer hatte eine chronische myeloische Leukämie. Bei zweien der neun Magenkarzinomträger fand sich zusätzlich ein Diabetes mellitus. Der Anteil der ambulanten Patienten an der Gesamtheit der Ulkusträger machte 16 Prozent aus.

Auch die Befunde von Oehlert und Freuss (37) "stammen von

Patienten in gutem Allgemeinzustand, bei denen zumeist in der ambulanten Praxis eine Gastroskopie zur weiteren Klärung eines bereits bekannten Magengeschwürs vorgenommen worden war".

Gastrointestinale Pilzinfektionen ohne prädisponierende Faktoren, sogenannte primäre Mykosen, werden aber sehr selten beobachtet. Im allgemeinen treten Pilzinfektionen nur bei abwehrgeschwächten Patienten auf, obwohl auch Ausnahmen beschrieben worden sind (33, 35).

Für Sektionspräparate von Magengeschwüren, in gewissem Umfang auch für Operationspräparate, läßt sich vermuten, daß unter dem Patientenkollektiv häufiger prädisponierende Krankheiten vorkommen. Auch dürfte es sich durchwegs um stationär aufgenommene Patienten handeln.

Die Untersuchung von Sektionspräparaten bringt von vorneherein eine negative Auswahl in Hinsicht auf den Allgemeinzustand der Patienten mit sich. Bei schweren, zum Tode führenden Erkrankungen ist immer die Abwehrkraft des Patienten in Mitleidenschaft gezogen, oft ist die Todesursache ein maligner Tumor oder eine Infektion, die gerade in der Kombination mit der Zytostatika- oder Antibiotikabehandlung eine Mykose begünstigen. Katzenstein und Maksem fanden in einer Untersuchung an resezierten Ulzera (22), daß in der Patientengruppe, in der eine deutliche Besiedlung des Ulkusgrundes mit Pilzelementen vorlag, die Sterblichkeitsrate höher lag und prä- und postoperatives Fieber, postoperative Sepsis sowie Alkoholismus und Krebs häufiger vorkamen als in der Vergleichsgruppe, in der Pilze überhaupt nicht oder nur spärlich vorhanden waren. Sie sahen aber nicht die Pilzinfektion als Ursache der erhöhten Sterblichkeit und der Komplikationen an, sondern hielten für wahrscheinlicher, daß die Pilzinfektion "nur Ausdruck einer allgemeinen Schwäche und gesteigerten Anfälligkeit für Komplikationen" war (22). Andersherum ausgedrückt: bei zum Tode führenden Krankheiten (Sektionspräparate !) ist die Wahrscheinlichkeit größer, im Magengeschwür Pilze zu finden.

Bei Autopsiepräparaten kommt hinzu, daß eine postmortale Pilzbesiedlung des Ulkus nicht sicher ausgeschlossen werden kann und somit das Ergebnis des histologischen Pilznachweises im Gewebe nur bedingt verwertbar ist (16). Nissen selbst relativierte seine Ergebnisse, indem er die Frage offen läßt, "inwieweit Ansiedlung und Wucherung dieser Mikroorganismen postmortal vor sich gingen" (36).

Gerade eine starke Pseudomyzelwucherung erregt den Verdacht auf ein ungehemmtes postmortales Pilzwachstum (Deicke in 12). Histologisch ist dieses daran zu erkennen, daß "die Hyphen im toten Gewebe in der Regel eine gerade Laufrichtung haben, während die Pilzfäden in lebendes Gewebe in gewundener Form eindringen".

Auch Merke beobachtete an resezierten und der Autodigestion verfallenden Magenschleimhautstücken, daß die "in Schleimhautdefekten gut wachsenden Pilze längere Fäden bildeten und dieselben zuweilen in senkrechter Richtung die Submukosa und Muscularis mucosae durchwucherten" (30).

Komplikationen eines Pilzbefalls von Magengeschwüren

Trotzdem bleibt das Vorliegen von Hyphen bzw. Pseudohyphen ein charakteristisches Merkmal für die Pathogenität eines Pilzes. Bei Candida-Arten, die den weitaus größten Anteil der gastrointestinalen Pilzflora stellen, wird die Myzelform als diejenige Form angesehen, die das aktive Invasionsstadium repräsentiert (12). Peters weist darauf hin, daß bei Candida Dimorphismus, d.h. das gleichzeitige Auftreten von Hefeform und myzelialer Form, die Voraussetzung für eine Gewebsinvasion ist (39). Auch eine starke Zellvermehrung des jeweiligen Pilzes auf der Schleimhaut läßt bei fakultativ pathogenen Pilzen den Wechsel von der saprophytären in die parasitäre Phase erkennen (12).

Das Einsprossen von Pilzfäden in lebendes Gewebe kann eine Reihe von ernsten Komplikationen zur Folge haben.

Gefäßarrosion

Verschiedene Autoren haben Fälle von tödlichen Magenblutungen beschrieben, bei denen die Sektion ergeben hatte, daß Gefäße im Grunde des blutenden Geschwürs von Pilzelementen durchsetzt wurden (1, 12, 30, 32, 39, 40). Pick beobachtete einen "keilförmigen scharf begrenzten eitrigen Einbruch in die Arterienlichtung, der durch den Blutdruck zum groben Riß erweitert und die Ursache der tödlichen Blutung wurde ... Die Eiterung selbst aber wurde durch einen Fadenpilz bedingt, der bei seiner Mischung von Myzel und großen hefeförmigen Konidien nebst den hefeartigen Sproßformen dieser Sporen eine vollkommene Identität mit der großsporigen Variante des Soorpilzes aufwies" (40). Askanazy fand wiederholt in der arrodiierten Arterienwand Pilze, vorwiegend Soorzellen, die zum Teil bis ins Gefäßlumen vorwuchsen. Das häufige Vorkommen des Soorpilzes in den Magengeschwüren brachte ihn sogar dazu, das "Angriffswerk des Soorpilzes auf die Arterienwand nicht als die Erscheinung einer selteneren Komplikation, sondern als die notwendige Folge seiner Wucherung im Boden des

Ulcus" zu bezeichnen (1).

Auch in den Untersuchungen von Gemeinhardt und Deicke (8, 12) stellte die Gefäßarrosion mit meist stärkerer Beteiligung invasiv einwuchernden Pseudomyzels ein relativ häufiges Ereignis dar. Von 31 Fällen, in denen Komplikationen eines Magenulkus zum Tode geführt hatten, waren in 21 Fällen Gefäßarrosionen mit Sproßpilzbefall die Todesursache. Beim Duodenalulkus lag die Zahl der Arterienarrosionen durch Pilze ähnlich hoch. In etwa 70 Prozent der gastroduodenalen Ulzera mit Gefäßarrosionen war eine Arteriitis unterschiedlichen Grades, vorwiegend durch *Candida albicans* verursacht, nachzuweisen. Gemeinhardt und Deicke stellten fest, daß die Pseudohyphen bevorzugt dann in Gefäßlichtungen eindringen, wenn in der Umgebung kein Granulationsgewebe vorhanden war. Sie führten das darauf zurück, daß beginnende kollagene Bindegewebsfaserbildung einer Pilzinfektion eher hinderlich ist. Pilze könnten aufgrund ihrer ausgeprägten Wachstumstendenz in Richtung eines günstigen Nährstoffangebots, also zu blutreichem Gewebe hin, zu einer Gefäßruptur wesentlich beitragen.

Perforation und Pilzperitonitis

Auch bei Perforationen von peptischen Ulzera wurden wiederholt Pilze in der unmittelbaren Umgebung des perforierten Geschwürs nachgewiesen. Ein Beispiel dafür bietet der in der vorliegenden Arbeit beschriebene erste Fall aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen.

Als Folge einer solchen Perforation, bei der wiederum hauptsächlich Pilze der Gattung *Candida* gefunden werden, kann sich eine lebensbedrohende eitrige Peritonitis entwickeln, die früher meist tödlich endete.

So berichteten Askanazy, Hartwich und Merke über verschiedene Fälle aus ihrem Sektionsgut, in denen Soorpilzelemente im peritonitischen Exsudat sowie sprossende Soorzellen und Myzelwachstum in den tiefen Schichten des perforierten Geschwürs bis an die Perforationsstelle hin beobachtet werden

konnten (1, 15, 30). Askanazy konnte in einem Fall sogar sehen, wie der die Magenwand völlig durchwachsende Soorpilz auch an der Serosaseite der Perforationsstelle, vornehmlich in verzweigter Fadenform, weiterwucherte (1).

Merke untersuchte in sechs Fällen das bei der Operation eines perforierten Ulkus durch Auskratzen der Perforationsöffnung gewonnene Material kulturell und konnte jedesmal reichlich Pilzbefunde erheben. Er schloß aus diesem und anderen Befunden, "daß der Pilz keineswegs ein harmloser Bewohner des Geschwürs ist, sondern ... die Ursache schwerer Komplikationen im klinischen Verlauf (Blutung durch Gefäßarrosion, Perforation) sein kann" (30).

In einer Untersuchung über das Vorkommen und die Verteilung von Pilzinfektionen des Gastrointestinaltrakts bemerkten Eras und Mitarbeiter beim Befall des Magens ein häufiges Vorhandensein im Geschwürsgrund, besonders in penetrierenden und perforierenden Ulzera (9).

Schlossberg et al. behandelten einen Patienten mit multiplen spontanen Perforationen des Jejunums und resultierender Peritonitis erfolgreich mit Amphotericin B. Kulturen der Peritonealflüssigkeit und der perforierten Darmwand hatten *Candida albicans* ergeben, in Biopsiepräparaten der ulzerierten Schleimhaut und Serosa waren sowohl Sproßzellen als auch Pseudomyzelien zu sehen (42).

Trotz vorhandener Therapieerfolge liegt die Sterblichkeitsrate bei den wenigen in den letzten Jahren beschriebenen Fällen von Candidaperitonitis noch bei ungefähr 50 Prozent (11). Die Candidaperitonitis, die sich ausgehend vom Gastrointestinaltrakt auch ohne Perforation entwickeln kann, "ist bisher weitgehend unbeachtet geblieben, so daß gerade bei dieser lebensbedrohenden Erkrankung mit einer großen Dunkelziffer gerechnet werden muß" (12, 21).

Dissemination

Als weitere Komplikation einer gastrointestinalen Pilzinfektion sei die Dissemination genannt, die in 10 bis 15 Prozent einer Candidiasis des Magens auftreten soll (41).

Eine disseminierte Candidiasis, bei der kulturell und histologisch Pilzorganismen in Organen außerhalb des Gastrointestinaltrakts nachgewiesen wurden, ist als Folge von perforierten Magen- und Duodenalgeschwüren beschrieben worden (9).

Ist bei malignen Ulzera der Pilzbefall häufiger als bei benignen ?

Dem Pilzbefall von ulzerierenden Karzinomen des Magens wurde erst in den letzten Jahren verstärkt Aufmerksamkeit gewidmet. Zwar hatten schon verschiedene Autoren der zwanziger Jahre im Rahmen ihrer Untersuchungen von chronischen Ulzera ein Pilzvorkommen auch in Magenkrebsen beobachtet, sie hatten dieser Tatsache aber keine besondere Bedeutung beigemessen. In der Häufigkeit der Pilzbesiedlung konnte kein Unterschied zu benignen Magengeschwüren ausgemacht werden, was vielleicht auch mit der geringen Anzahl der untersuchten Karzinome zusammenhing.

Tabelle 3: Literaturangaben über die Häufigkeit des Pilzbefalls maligner Magengeschwüre

n = Anzahl der untersuchten malignen Ulzera

x = pilzbefallene Malignome in Prozent

Autoren	n	x
Cafasso (7)	3	0
Kirch u. Stahnke (24)	5	 20
Hartwich (15)	6	 67
Högman u. Sahlin (17)	43	 40
Straub u. Schornagel (45)	82	 16
Schönebeck (43)	11	 82
Michalek (31)	80	 39
Oehlert u. Preuss (37)	568	 8,09 (Karzinome)
	25	 4 (Lymphome)

Askanazy stellt kommentarlos fest, "daß das Oidium auch noch im krebzig gewordenen Ulcus und in einigen Fällen des ulcerierten Krebses angetroffen werden kann" (1).

Cafasso, der den Soorpilz sowohl im resezierten Ulkus als auch im Magensaft Ulkuskranke durchschnittlich in mehr als der Hälfte aller untersuchten Fälle gefunden hatte, konnte ihn "bei anderen Krankheitsbildern, darunter auch beim Karzinom des Magens, nur ganz vereinzelt" nachweisen (7). Eine Ausnahme bildeten Magensaftuntersuchungen von Moppert und Kagan, die "Soorpilzkeime in 50 % im normalen Magen, in 53 % der Magengeschwüre, in 67 % nicht spezifizierter Magenstörungen und in 93 % von Krebsen" fanden (zit. nach 2). Eras und Mitarbeiter beobachteten 1972 bei ihrer Überprüfung von 109 Fällen mit gastrointestinaler Pilzinfektion, daß Candida oft in Tumormassen im Magen und Dünndarm vorkam (9).

Einen Hinweis darauf, daß bei Magenkarzinomen ein Pilzbefall möglicherweise häufiger ist als bei benignen Ulcera ventriculi, liefert auch die vorliegende Arbeit. Die beiden Fälle, in denen Pilzelemente im Biopsiematerial gefunden wurden, stellten jeweils ein exulzeriertes Magenkarzinom dar.

Die histologische Untersuchung einer großen Anzahl von Magenschleimhautbiopsien, die Oehlert und Preuss 1980 durchführten, ergab, daß "die Soormykose in karzinomatösen doppelt so häufig ist wie in nicht karzinomatösen Ulzerationen" (37). Oehlert und Preuss vermuten, "daß beim exulzerierten Karzinom veränderte örtliche Bedingungen vorliegen, welche das Pilzwachstum begünstigen". Der Nachweis einer Soormykose im Biopsiematerial aus einem zunächst klinisch und auch histologisch nicht karzinomatösen Ulkus des Magens sollte daher stets an die Möglichkeit eines nicht erfaßten Karzinoms denken lassen (37). Auch Kunz (26) empfiehlt bei einer Magenmykose mit histologischem und kulturellem Pilznachweis in der Biopsie eine Abklärung von Pfortinfektionen auf Magenkarzinome oder andere Schleim-

hautdefekte.

Ottenjann hingegen hält Pilze im Ulkusgrund für "ein sekundäres Phänomen und differentialdiagnostisch belanglos. Wenn man sie erst als ein Indiz auf ein mögliches Karzinom deklariert hat, so wird die Indikation zur Operation dadurch nicht selten beeinflusst und unnötigen Operationen Vorschub geleistet" (38).

Zumindest eine prognostische Bedeutung ist dem Nachweis von Pilzen in gastroduodenalen Ulzerationen jedoch nicht abzusprechen. Pilze im Ulkus zeigen die Abwehrschwäche eines Patienten an, der ein hohes Risiko für Komplikationen besitzt (22). Michalek (31) berichtet, daß bei Magenkarzinompatienten die mit einer Pilzinfektion ihres Karzinoms zu einem schnelleren klinischen Verlauf tendierten als jene in einer uninfizierten Kontrollgruppe.

Jedenfalls sollten sekundäre Mykosen des Gastrointestinaltrakts laut Oehlert (38) "nicht so einfach als 'Käse auf dem Ulkus' abgetan werden, sondern Gegenstand weiterer Untersuchungen bleiben".

V. Zusammenfassung

Anhand histologischer Schnitte von bioptisch gewonnenen Gewebeproben, Magensaftausstrichen und Biopsie-Quetschpräparaten wurde die Häufigkeit des Pilzbefalls exulzierender Prozesse des Magens untersucht. Sämtliche histologischen Schnitte und Biopsie-Quetschpräparate aus benignen Geschwüren waren pilzfrei, lediglich in zwei Fällen von exulzierten Magenkarzinomen wurden vereinzelte Pilzelemente gefunden. Bei drei Vierteln der Magensaftproben wurden Sproßpilzzellen und/oder Pilzfäden nachgewiesen.

Im Hinblick darauf, daß in der Literatur über ein häufiges Vorkommen von Pilzen in gastroduodenalen Ulzerationen berichtet wird, wurde ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Pilznachweises im Ulkus und der Untersuchungsmethode diskutiert. Bei mykologisch-kulturellen Untersuchungen von Magensaft oder Ulkusabstrichen werden häufiger Pilze entdeckt als bei der Untersuchung histologischer Schnittpräparate. Weiterhin sind im Biopsiematerial seltener Pilzelemente zu finden als in Autopsie- und Operationspräparaten.

Als Komplikationen einer Pilzbesiedlung gastrointestinaler Läsionen können Gefäßarrosionen mit tödlicher Blutung, Perforation und Pilzperitonitis sowie Dissemination auftreten.

In karzinomatösen Ulzerationen des Magens wurden Pilzelemente häufiger als in nicht karzinomatösen beobachtet. Deshalb sollte der Nachweis von Pilzen in der Biopsie auch bei makroskopisch benigne aussehenden Geschwüren Anlaß für die Abklärung einer möglichen Sekundärinfektion auf ein Magenkarzinom sein.

VI. Literaturverzeichnis

- (1) Askanazy, M.: Über Bau und Entstehung des chronischen Magengeschwürs, sowie Soorpilzbefunde in ihm. Virch.Arch.path.Anat. 234 (1921), 111-178
- (2) Askanazy, M.: Teil II. Virch.Arch.path.Anat. 250 (1924), 370-486
- (3) Bader, G.: Die viszeralen Mykosen. VEB Gustav Fischer, Jena 1965
- (4) Bernhardt, H.: Zum Vorkommen von Hefepilzen im Magen des Menschen. mykosen 11 (1968), 799-806
- (5) Binder, R.J. und Nelson, J.A.: Candida Albicans · Ulcer within Hiatus Hernia Sac~Presenting as an Ulcerated Mass. Gastroenterology 68 (1975), 587-590
- (6) Brandt, G.: Pathohistologische Diagnostik der Gewebsformen einheimischer Mykosen. Pathologe 1 (1980), 100-105
- (7) Cafasso, K.: Über das Vorkommen des Soorpilzes im Magensaft beim Ulkus und bei anderen Erkrankungen des Magens. Med.Klinik 26 (1922), 828-829
- (8) Deicke, P. und Gemeinhardt, H.: Über die Bedeutung der Pilzinfektion des Gastroduodenalulkus. Derm.Mschr. 162 (1976), 152-153
- (9) Eras, P., Goldstein, M.J. und Sherlock, P.: Candida infection of the gastrointestinal tract. Medicine 51 (1972), 367-379
- (10) Frank, P.: Über die Beziehungen des Soorpilzes zu dem runden Magengeschwür. Wien.Arch.inn.Med. 5 (1922), 39-42
- (11) Freund, U., Gimmon, Z. und Katz, S.: Candida infected ascites caused by perforated ulcer. Mycopathologia 66 (1978), 191-192
- (12) Gemeinhardt, H. (Hrsg.): Endomykosen des Menschen. Stuttgart - New York, Fischer 1976
- (13) Gemeinhardt, H. und Deicke, P.: Zur Kenntnis der Ösophagusmykose (Oesophagitis candidosa) durch Candida albicans. Dtsch.Gesundheitswesen 22 (1967), 1897-1906

- (14) Gillespie, P.E. et al.: Gastric candidiasis
Med.J.Aust. 1 (1978), 228-229
- (15) Hartwich, A.: Über das Vorkommen von Soor im
chronischen Magengeschwür, in hämorrhagischen
Erosionen und Magencarcinomen.
Virch.Arch.path.Anat. 241 (1923), 116-135
- (16) Hermanek, P.: Pilzinfektionen in der Gastroentero-
logie. Wien.klin.Wschr. 79 (1967), 393-398
- (17) Högman, C.F. und Sahlin, O.: Infections Complicating
Gastric Surgery. Acta chir.scand. 112 (1956), 271-293
- (18) Högman, C.F. und Sahlin, O.: Teil II.
Acta chir.scand. 113 (1957), 79-95
- (19) Holmström, B., Wallenstein, S. und Frisk, A.:
Presence of Fungi in Gastric and Duodenal Ulcers.
Acta chir. scand. 117 (1959), 215-220
- (20) Hornstein, O.P., Gräbel, R., Schirner, E. und Schell,
H.: Orale Candida-Besiedlung bei Leukoplakien und
Karzinomen der Mundhöhle.
Dtsch.med.Wschr. 104 (1979), 1033-1036
- (21) Huhn, F.O.: Kandidaperitonitis. Med.Klinik 66
(1971), 1363-1369
- (22) Katzenstein, A. und Maksem, J.: Candida Infection
of Gastric Ulcers. Am.J.Clin.Pathol. 71 (1979), 137-141
- (23) Kehrner, E. und Brandt, G.: Mykosen im Autopsie-
material: Häufigkeit, Lokalisationen und Ursachen-
spektrum. mykosen 22 (1979), 280-288
- (24) Kirch, E. und Stahnke, E.: Pathologisch-anatomische,
klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über
die Bedeutung des Soorpilzes für das chronische
Magengeschwür. Mitt.Grenzgebiet Med.u.Chir. 36
(1923), 174-200
- (25) Kozinn, P.J. und Taschdjian, C.L.: Candida albicans:
Saprophyte or Pathogen ? JAMA 198 (1966), 170-172
- (26) Kunz, O.: Isolierte Kandidose des Magens.
Med.Klinik 67 (1972), 1080-1086
- (27) Lyon, D.T. et al.: Phycomycosis of the Gastroin-
testinal Tract. Am.J.Gastroenterology 72 (1979), 379-394

- (28) Male, O.: Über aktuelle Probleme in der Mykologie.
Wien.klin.Wschr. 76 (1964), 442-445
- (29) Meinhof, W.: Mykosen des Gastrointestinaltrakts.
Fortschr.Med. 92 (1974), 797-801
- (30) Merke, F.: Über die Bedeutung des Soorpilzes für
das chronische Magengeschwür.
Bruns Beitr.klin.Chir. 130 (1924), 549-566
- (31) Michalek, H.: Gastric carcinoma with fungal
infection. Digestion 16 (1977), 260
- (32) Miller, W.L. et al.: G.I.Hemorrhage with Candi-
diasis. J.Ky.Med.Assoc. 76 (1978), 327-328
- (33) Minoli, G., Terruzzi, V. und Rossini, A.:
Gastroduodenal Candidiasis Occurring without Under-
lying Diseases (Primary Gastroduodenal Candidiasis).
Endoscopy 1 (1979), 18-22
- (34) Mohtashemi, H. und Davidson, F.Z.: Candidiasis and
Gastric Ulcer. Am.J.Dig.Dis. 18 (1973), 915-919
- (35) Nelson, R.D., Eruni, H.C. und Goldstein, H.M.:
Primary gastric candidiasis in uncompromised
subjects. Gastrointest.Endoscop. 22 (1975), 92-94
- (36) Nissen, R.: Über die Bedeutung des Soorpilzes für
das chronische Magengeschwür.
Verhandl.d.dtsch.path.Gesellsch. 80 (1921), 283-287
- (37) Oehlert, W. und Preuss, B.: Häufigkeit und Bedeutung
der Soormykose im Biopsiematerial des Ulcus ventri-
culi. Dtsch.med.Wschr. 105 (1980), 1773-1776
- (38) Ottenjann, R. und Höchter, W. sowie Oehlert, W.:
Pilzbefall des peptischen Ulkus (Leserzuschriften).
Dtsch.med.Wschr. 106 (1981), 380-382
- (39) Peters, M., Weiner, J. und Whelan, G.: Fungal Infec-
tion Associated with Gastroduodenal Ulceration:
Endoscopic and Pathologic Appearances.
Gastroenterology 78 (1980), 350-354
- (40) Pick, L.: Arterienarrosion durch Soorpilze mit töd-
licher Blutung, ein Beitrag zur Kenntnis der Oidio-
mykosen. Berlin.klin.Wschr. 57 (1920), 798-802

- (41) Piken, E., Dwyer, R. und Zablen, M.A.: Gastric Candidiasis. JAMA 240 (1978), 2181-2182
- (42) Schlossberg, D. et al.: Bowel Perforation with Candidiasis. JAMA 238 (1977), 2520-2521
- (43) Schönebeck, J.: Incidence of Yeast-like Fungi in Gastric Juice under Normal and Pathologic Conditions. Scand.J.Gastroenterol. 3 (1968), 351-354
- (44) Smith, J.M.B.: Mycoses of the alimentary tract. Gut 10 (1969), 1035-1040
- (45) Straub, M. und Schornagel, H.E.: General Aetiology of Gastro-Duodenal Ulcer. Schweiz.Z.Path.Bakt. 21 (1958), 242-259
- (46) Ström, B.G., Beaudry, R. und Morin, F.: Yeast Overgrowth in operated Stomachs. J.Can.Assoc.Radiol. 29 (1978), 161-164
- (47) Vitovec, J.: Kandidose des Magens. Fortschr.Röntgenstr. 124 (1976), 289-290

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof.Dr. W.Rösch für die freundliche Überlassung des Themas und die Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof.Dr. G.Brandt und Herrn Dr.P.Schmied für ihre Unterstützung bei der Auswertung der Präparate, sowie allen, die mir bei der Anfertigung dieser Arbeit behilflich gewesen sind.

Lebenslauf

Name: Thomas Schörner

Geburtstag: 19.Juli 1957

Geburtsort: Bayreuth

Eltern: Siegfried Schörner, Lehrer
und Eleonore Schörner geb. Meister

Schulbildung: Sept.1963 - Juli 1967
Volksschule Wölbattendorf/Kreis Hof
Sept.1967 - Juni 1976
Schiller-Gymnasium Hof
25.Juni 1976 - Abitur

Studium: WS 1976 - SS 1983 Studium der Medizin
an der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Prüfungen: 25.Aug. 1978 - Ärztliche Vorprüfung
30.Aug. 1979 - Erster Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung
19.März 1982 - Zweiter Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung
7.April 1983 - schriftlicher Teil des
Dritten Abschnitts der
Ärztlichen Prüfung
10.Juni 1983 - mündlicher Teil des
Dritten Abschnitts der
Ärztlichen Prüfung

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131 - 26197